Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Professor Dr. Degkwitz

Studien über den Wasserhaushalt bei Diphterie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität
Hamburg

vorgelegt von

MIN-SEN LI
— MIN-CHU LI —
aus An-kao
(Provinz Hopei, Nordchina)

Hamburg 1937

1. Berichterstatter: Professor Dr. B a m b e r g e r

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. D e g k w i t z

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

DRUCK: A. PREILIPPER, WERKE UND DISSERTATIONEN / HAMBURG 11

Die Entstehung der Symptome bei der Diphtherie führt man mit Recht auf die Wirkung des vom Krankheitsherd resorbierten Giftes zurück. Es existiert keine andere Vorstellung, welche die schweren und zur Größe des lokalen Krankheitsprozesses in auffallendem Mißverhältnis stehenden Allgemeinerscheinungen erklären könnte und die es verständlich machen würde, daß Störungen in Organen auftreten, in welchen überhaupt keine Diphtheriebazillen vorhanden sind. Den Beweis für diese Ansicht bildet die seit *Roux* und *Yersin* bekannte Tatsache, daß man bei Meerschweinchen allein mit dem Toxin dieselben Schäden erzeugen kann, die wir bei der Diphtherie-Erkrankung des Menschen sehen. Schließlich hat man auch aus Anlaß eines tragischen Irrtums, bei dem zur Feststellung der Diphtherie-Empfindlichkeit bei mehreren Kindern eine vielhundertfach zu hohe Dosis Toxin injiziert wurde, ebenfalls dieselben Symptome gefunden, wie bei der Erkrankung durch die Diphtheriebazillen.

Das Diphtherie-Gift wirkt in genügend hoher Konzentration wie ein allgemeines Zellgift, d. h. man kann überall im Körper Schädigungen durch seine Einwirkung feststellen, sei es am Herzmuskel als Myocard-Degeneration, oder an den Blutgefäßen als Lähmung der Vasomotoren und Hämorrhagien, welche foudroyant zum Tode führen. Weiter sieht man Lähmungen der willkürlichen Muskulatur, wie Gaumensegel-, Abducens- und Rückenmuskellähmungen, Fehlen der Patellarsehnenreflexe, ferner Sensibilitätsstörungen sowie Ataxie, ähnlich wie bei Tabes, und Schädigung der glatten Muskulatur des Darmes und der Blase. Nicht genug damit, findet man auch Veränderungen an einer großen Zahl der inneren Organe: Niere, Hypophyse, Nebenniere, Nebenschilddrüse und in einigen Fällen auch an der Leber. Es ist bis jetzt noch nicht geklärt, ob bei den Toxindosen, die bei der gewöhnlichen Form der menschlichen Erkrankung im Körper kreisen, die Schädigungen w i r k l i c h dadurch zustande kommen, daß das Diphtherie-Toxin in jedem einzelnen Organ gemäß seiner Konzentration und der Giftempfindlichkeit der Zellen seine zerstörende Wirkung ausübt, oder ob das Gift nur an einigen wenigen Organen primär angreift, deren Funktionsausfall dann vermöge ihrer zentralen Stellung, etwa als innersekretorische Organe, überall im Körper zu Störungen und Schädigungen führt. Daß diese letztere Anschauung zum mindesten teilweise das Krankheitsgeschehen bei

der Diphtherie erklären kann, zeigen die Erfahrungen bei der Behandlung der Diphtherie mit Nebennierenrinden-Präparaten.

Es ist zunächst gleichgültig, ob wir uns für die erste oder die zweite Erklärung der Diphtheriewirkung entscheiden. Wichtig erscheint lediglich die Überlegung, daß das Toxin zu Störungen im Zellstoffwechsel führt, die zuerst eine Funktionsminderung und später anatomisch faßbare Läsionen hervorrufen. Es ist weiter auch vorerst gleichgültig, ob diese Schädigung von vornherein durch eine Störung in der chemischen Zusammensetzung, z. B. des Eiweißes, der mineralischen Bestandteile usw., oder durch physikalisch-chemische Veränderungen, z. B. Kolloidstabilität des Protoplasmas, der Permeabilität der Zellwand u. ä. bedingt ist. Es kommt vielmehr z. Zt. nur darauf an, ein möglichst großes Material an Tatsachen über alle Vorgänge in den Zellen und in den Organen bei der Diphtherie zu sammeln, um daraus zu erkennen, welche Veränderungen überhaupt stattfinden. Dann erst kann man hoffen, mit Erfolg Zusammenhänge dieser Schädigungen untereinander zu studieren.

Es ist bisher versucht worden, Änderungen in der Zusammensetzung des Blutes bei diphtheriekranken Meerschweinchen und Hunden festzustellen, und man hat hier bereits eine große Zahl von neuen Tatsachen gefunden *(Bamberger* und *Never,* Z. f. Kinderheilkunde), die das Krankheitsbild zum Teil erklären können. In ähnlicher Richtung gehen die Versuche, auch die Zusammensetzung der Zellen einzelner Organe zu studieren, z. B. des Glykogengehalts des Herzmuskels und der willkürlichen Muskulatur, des Wassergehalts der Organe und des Gehalts an mineralischen Bestandteilen. Die letzteren Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen.

Der nächste Schritt in dieser Arbeitsrichtung ist das Studium der Leistungen der Zellen, und zwar müssen sowohl solche Leistungen untersucht werden, die als allgemeine Funktion jeder Zellen gelten, z. B. Glykolyse, Atmung, Wasserstoffwechsel, als auch die Funktionen, die nur bestimmten Organen eigen sind, z. B. mechanische Leistung des Muskels, sekretorische Leistung der Niere, synthetisierende Funktion der Leber usw. *(Bamberger, Never, Oelkers,* Kli. Wo., 1937).

Die vorliegende Arbeit versucht eine solche Funktionsanalyse bei diphtheriekranken Meerschweinchen zu geben, und zwar habe ich eine Frage des Wasserhaushaltes zu beantworten versucht. Es lag nahe, die Frage bei Diphtherie zu studieren: 1. weil der ungestörte Wasserhaushalt eine der wichtigsten Grundlagen für Gedeih und Funktion jeder einzelnen Zelle wie auch der Organe ist, und 2. weil gewisse Anhaltspunkte dafür bestehen, daß das Diphtherie-Gift gerade in dieser Richtung seine verderbliche Wirkung ausübt. Aus der Tatsache, daß die Funktion der Nebennierenrinde bei der Diphtherie geschädigt ist, darf ja mit Recht geschlossen werden, daß, ähnlich wie beim Addison Störungen in der Wasseraufnahmefähigkeit des Organismus und in der Wasserresorption vorliegen *(Thaddaea).* Außerdem läßt sich die Tatsache, daß das Verhältnis Blut-

plasma : Blutkörperchen bei der Diphtherie stark gestört ist, ebenfalls als Folge einer Störung im Wasserhaushalt deuten.

Meine Arbeit gliedert sich in 3 Teile:

1. Wasserstoß bei mit Diphtherie-Toxin vergifteten Meerschweinchen im Vergleich zum normalen Tier.
2. Die Resorption intrakutaner Hautquaddeln bei menschlicher Diphtherie und bei experimenteller Diphtherie der Meerschweinchen.
3. Die Wasseraufnahme exzidierter Muskeln in 1,0prozentiger und 0,62prozentiger Kochsalzlösung bei diphtheriekranken und gesunden Meerschweinchen.

I. Wasserstoß.

Es wurde beim Meerschweinchen in gesunden Tagen und 24 Stunden nach Vergiftung mit Diphtherie-Toxin ein Wasserversuch gemacht, ähnlich wie wir es bei der Nierenfunktionsprüfung des Menschen gewöhnt sind. Vor dem Versuch waren die Tiere 24 Stunden nüchtern, dann wurden sie gewogen, und es wurde ein Fünfzehntel des Körpergewichts an Ringerlösung, und 12 Stunden später 5% Glukoselösung intraperitoneal injiziert. Um individuelle Schwankungen möglichst auszugleichen, sowie auch um genügend Urin zu bekommen, wurden jeweils 3 Meerschweinchen gleich behandelt und in einen Käfig gebracht, so daß ihr Urin gemeinsam aufgefangen wurde. Es wurde zuerst viermal $^1/_2$ stündlich, dann viermal 1stündlich die ausgeschiedene Urinmenge bestimmt, und zugleich der Kochsalzgehalt des Urins nach Vollhardt. Das Ergebnis ist in Tabelle 1 und Tabelle 2 zu sehen.

Tabelle 1.

Wasserstoß bei Meerschweinchen mit Ringerlösung.

a) Wasserausscheidung.

Nr. d. Vers.	Bezeichnung d. Tiere	injizierte Menge (ccm)	Gewicht d. Tiere in g	Ausscheidung in ccm vor Vergiftung 0—2 Std. nach Injek.	vor Vergiftung 2—6 Std. nach Injek.	nach Vergiftung 0—2 Std. nach Injek.	nach Vergiftung 2—6 Std. nach Injek.
1	a, f, c	190, 265, 180	47,3	18	20	8	24
2	b, d, e	210, 165, 270	40,4	17	18	7	24
3	R^1, S^1	565, 490	69,0	23	19	8	21
4	T^1, U^1	546, 495	69,0	25	20	27	11
5	A^2, B^2	507, 565	70,0	21	18	19	16
6	C^2, D^2	465, 595	70,0	25	16	20	13

b) Chlorausscheidung*.

Nr. d. Vers.	Bezeichnung d. Tiere	Gewicht d. Tiere in g	injizierte Menge (ccm)	Ausscheidung in ccm vor Vergiftung 0—6 Std. nach d. Inj.	Ausscheidung in ccm nach Vergiftung 0—6 Std. nach d. Inj.
1	a, f, c	190, 265, 180	47,3	0,124	0,101
2	b, d, e	210, 165, 270	40,4	0,111	0,098
3	R^1, S^1	565, 490	69,0	0,144	0,081
4	T^1, U^1	546, 495	69,0	0,155	0,111
5	A^2, B^2	507, 565	70,0	0,130	0,099
6	C^2, D^2	465, 595	70,0	0,136	0,090

c) Chlorkonzentration*.

Nr. d. Vers.	Bezeichnung d. Tiere	Gewicht d. Tiere in g	injizierte Menge (ccm)	Ausscheidung in ccm vor Vergiftung 0—6 Std. nach d. Inj.	Ausscheidung in ccm nach Vergiftung 0—6 Std. nach d. Inj.
1	a, f, c	190, 265, 180	47,3	0,33	0,31
2	b, d, e	210, 165, 270	40,4	0,32	0,32
3	R^1, S^1	565, 490	69,0	0,34	0,29
4	T^1, U^1	546, 495	69,0	0,34	0,29
5	A^2, B^2	507, 565	70,0	0,33	0,33
6	C^2, D^2	465, 595	70,0	0,33	0,27

Tabelle 2.

Wasserstoß bei Diphtherie mit Glukoselösung.

a) Wasserausscheidung.

Nr. d. Vers.	Bezeichnung d. Tiere	Gewicht d. Tiere in g	injizierte Menge (ccm)	Ausscheidung in ccm vor Vergiftung 0—2 Std. nach Injek.	Ausscheidung in ccm vor Vergiftung 2—6 Std. nach Injek.	Ausscheidung in ccm nach Vergiftung 0—2 Std. nach Injek.	Ausscheidung in ccm nach Vergiftung 2—6 Std. nach Injek.
1	a, f, c	190, 265, 180	47,3	8	27	8	24
2	b, d, e	210, 165, 270	43,4	15	23	6	21

b) Chlorausscheidung.

Nr. d. Vers.	Bezeichnung d. Tiere	Gewicht d. Tiere in g	injizierte Menge (ccm)	Ausscheidung in ccm vor Vergiftung 0—6 Std. nach d. Inj.	Ausscheidung in ccm nach Vergiftung 0—6 Std. nach d. Inj.
1	a, f, c	190, 265, 180	47,3	0,110	0,091
2	b, d, e	210, 165, 270	43,4	0,127	0,089

c) Chlorkonzentration im Urin.

Nr. d. Vers.	Bezeichnung d. Tiere	Gewicht d. Tiere in g	injizierte Menge (ccm)	Ausscheidung in ccm vor Vergiftung 0—6 Std. nach d. Inj.	Ausscheidung in ccm nach Vergiftung 0—6 Std. nach d. Inj.
1	a, f, c	190, 265, 180	47,3	0,0032	0,0030
2	b, d, e	210, 165, 270	43,4	0,0038	0,0031

Die Ausscheidung der zugeführten Ringerlösung vor der Vergiftung ist individuell recht verschieden. Sie schwankt zwischen 55 und 80% der Einfuhr. Bei den Glukoseversuchen ist die Zahl der Tiere zu klein, um einigermaßen bindende Aussagen zu machen, jedoch scheint die Excretion innerhalb 6 Stunden ähnlichen Wert zu haben wie bei Ringerlösung. Nach der Vergiftung ist die Ausscheidung der Flüssigkeit sowohl bei Glukose, als auch bei Ringerlösung regelmäßig um 10 bis 20% vermnidert. Natürlich ist auch hier der Einfluß der individuellen Verschiedenheiten erkennbar. Da jedoch die Ergebnisse vor und nach der Vergiftung immer nur an ein und demselben Tier verglichen werden, sind sie als gesichert anzusehen. Auffallend war, daß relativ häufig während der ersten 2 Stunden eine besonders geringe Ausscheidung nach der Vergiftung beobachtet wurde; hierauf wird später noch zurückzukommen sein.

Zugleich mit dieser Untersuchung wurde wegen der Bedeutung der Chlorionen für den Wasserhaushalt auch die Chlorausscheidung bestimmt. Die Ergebnisse (siehe Tabelle 1 und 2) sind analog den Resultaten bei der Wasserausscheidung: Die Chlorausscheidung ist während des akuten Stadiums der Vergiftung stark herabgesetzt, in einigen Fällen bis zu 30%. Die Ursache dieser Verringerung ist nur zum Teil durch die Verminderung der Flüssigkeitsausfuhr zu erklären, da ein Blick auf die Tabellen 1c und 2c zeigt, daß auch die Konzentration der Chlorionen im Urin ziemlich regelmäßig abgenommen hat.

Interessant ist, daß die Chlorabgabe nach Glukose-Injektion in beiden Fällen kaum geringer ist als nach Ringerlösung; das bedeutet, daß bei diesem Versuch dem Organismus Chlorionen entzogen werden. Die Konzentration der Chlorionen im Urin ist sowohl vor als nach der Vergiftung beim Glukoseversuch gegenüber der Ringerlösung überhaupt nicht nachweisbar kleiner. Nach der Vergiftung tritt, ebenso wie beim Ringerstoß, eine Abnahme der Chlorexcretion ein, was sowohl an der Konzentration als auch an der absoluten Menge deutlich erkennbar ist.

II. Die Resorption von intrakutan injizierten Lösungen.

A. Es wurde bei diphtheriekranken Kindern jeweils in den ersten Krankheitstagen, dann nach 7 und nach 14 Tagen eine kleine

Hautquaddel von genau 0,1 ccm gesetzt und bestimmt, wann die Quaddel nicht mehr zu fühlen war. Injiziert wurde physiologische Ringerlösung und 5prozentige Glukoselösung. Die Tabelle 3 gibt die Resultate wieder.

Tabelle 3.

Resorption intrakutaner Hautquaddeln bei Diphtherie des Menschen.

Name Alter d. Pat.	Krankh.-Zustand zu Beginn	Injektion von Ringer-Lösung Dauer der Resorption in Minuten			Injektion von 5%iger Glukose-Lösung Dauer der Resorption in Minuten		
		zu Beginn d. Krankh.	nach 7 Tagen	nach 14 Tagen	zu Beginn d. Krankh.	nach 7 Tagen	nach 14 Tagen
H. St., weibl., 12. Jahre	mittelschwer	26	26	25	49	45	42
H. P., männl., 11 Jahre	schwer	27	27	25	46	45	44
K. Kl., männl., 9 Jahre	schwer	29	28	28	44	43	43
N. Sch., weibl., 9 Jahre	mittelschwer	28	27	27	47	46	45
L., weibl., 11 Jahre	mittelschwer	27	26	26	48	45	43
J. G., weibl., 8 Jahre	schwer	24	23	23	42	42	41
A. K., weibl., 9 Jahre	mittelschwer	29	28	28	43	40	39
R., weibl., 10 Jahre	schwer	27	26	25	49	45	44

Es zeigt sich, daß die Resorption der Glukoselösung doppelt so lange Zeit braucht wie die Ringerlösung. Außerdem ist festzustellen, daß sowohl bei Ringer- als auch bei Glukoselösung die Resorption während der ersten Krankheitstage langsamer vor sich geht als in der Rekonvaleszenz. Es ist allerdings zuzugeben, daß die Methodik nur grobe Unterschiede mit Sicherheit erkennen läßt und daß die Differenzen nicht sehr groß sind, aber sie liegen ausnahmslos in der gleichen Richtung: es ist nicht ein einziger Versuch, bei dem nicht eine Verkürzung der Resorptionszeit in der Rekonvaleszenz festzustellen wäre.

Genau derselbe Versuch wurde bei Meerschweinchen unternommen. Die Tiere wurden an der Bauchhaut rasiert, und es wurde 0,1 ccm physiologische Ringerlösung bzw. 5 prozentige Glukoselösung intramuskulär injziert. Durch Palpation konnte festgestellt werden, wann die Resorption beendet war. Über das Ergebnis unterrichtet Tabelle 4.

Tabelle 4.

Resorption intrakutaner Hautquaddeln bei experimenteller Meerschweinchen-Diphtherie.

Tier Nr.	Quaddeln mit Ringerlösung		Quaddeln mit 5%iger Glukoselösung	
	Dauer der Resorption in Minuten		Dauer der Resorption in Minuten	
	vor Vergiftung	nach Vergiftung	vor Vergiftung	nach Vergiftung
a	45	49	67	69
b	47	48	69	71
c	49	52	65	72
d	48	51	64	70
e	55	49	59	70
f	42	53	61	64
Mittel	47,6	50,1	64,1	69,4

Wir finden hier eine schöne Bestätigung der analogen Untersuchungen am Krankenbett: Unter den 12 Versuchen ist nur einmal die Resorptionszeit vor der Vergiftung länger gewesen als nach der Vergiftung. In allen übrigen Fällen war eine mehr oder weniger deutliche Verzögerung der Resorption vorhanden.

III. Quellungsversuche an der quergestreiften Muskulatur.

Es wurden 2 Gruppen von Tieren angesetzt: 1. normale Tiere, 2. Tiere, die mit Diphtherietoxin vergiftet wurden. Die Vergiftung erfolgte durch subkutane Injektion. Es wurden pro 250 g Nüchterngewicht 3,8 mg eines Diphtherietoxins injiziert, dessen Dlm 2,0 mg war und das kurz vor der Vergiftung im Verhältnis 1 : 100 verdünnt wurde. Alle Tiere waren 12 Stunden vor der Tötung nüchtern. Die Diphtherie-Tiere wurden 24 Stunden nach der Injektion des Giftes getötet und waren fast durchweg apathisch und kraftlos. Die Obduktion zeigte in beinahe allen Fällen die typischen Zeichen der experimentellen Diphtherietoxin-Vergiftung. Sofort nach dem Tode wurde der Gastrocnemius bzw. der Triceps sorgfältig herauspräpariert, so daß er völlig befreit von Bindegewebe und nur am Kopf und an der Insertionsstelle durchschnitten, im übrigen aber unverletzt war. Er wurde im Wägegläschen auf der Mikrowaage auf $^1/_{10}$ mg genau gewogen, dann sofort in ein mit 30 ccm Kochsalzlösung gefülltes Glas gebracht. Es wurden 2 Quellversuche bei jedem Tier angesetzt: einer in 1,0prozentiger und einer in 0,6prozentiger Kochsalzlösung. Nachdem die Muskeln 2 Stunden in der Kochsalzlösung gelegen hatten, wurde sie mit der Pinzette herausgeholt, mit Filtrierpapier oberflächlich abgetupft und dann wieder im Wägegläschen gewogen.

Die Tabellen 5 bis 8 geben die Resultate wieder.

Tabelle 5.

Normaltiere.

Tier Nr.	Gew.	Art des Muskels	1,0%ige Kochsalzlösung			0,62%ige Kochsalzlösung		
			Muskelgew.	Wasser	pro 1 g Muskel	Muskelgew.	Wasser	pro 1 g Muskel
U	295 g	gastrocn.	0,5254	0,1821	0,346	0,5369	0,2345	0,434
W	300 g	„	0,6529	0,1705	0,262	0,5459	0,1980	0,354
X	315 g	„	0,6368	0,3182	0,500	0,6165	0,3121	0,508
C^1	320 g	„	0,6871	0,2315	0,347	0,6251	0,2295	0,366
d^1	375 g	„	0,7131	0,2498	0,350	0,7516	0,2540	0,338
e^1	272 g	„	0,5346	0,2915	0,545	0,5498	0,3018	0,548
h^1	375 g	„	0,6510	0,2510	0,399	0,6807	0,2599	0,373
k^1	462 g	„	0,7892	0,3012	0,372	0,8052	0,3142	0,390
L^1	398 g	„	0,7198	0,2590	0,360	0,7281	0,2801	0,384
m^1	424 g	„	0,8291	0,3452	0,416	0,8015	0,3601	0,449
n^1	388 g	„	0,6982	0,2201	0,315	0,7012	0,2508	0,358
o^1	402 g	„	0,7596	0,2109	0,274	0,7410	0,2501	0,338
p^1	429 g	„	0,7514	0,2701	0,360	0,8109	0,2319	0,323
Q^1	359 g	„	0,7504	0,2709	0,361	0,7214	0,2810	0,390
V^1	460 g	„	0,8219	0,2501	0,304	0,8509	0,2901	0,329
		Summe:	5,511			5,882		
für 1 g Muskel Mittel:			0,367% ± 0,066			0,392% ± 0,061		

Tabelle 6.

Normaltiere.

Tier Nr.	Gew.	Art des Muskels	0,62%ige Kochsalzlösung			1,0%ige Kochsalzlösung		
			Muskelgew.	Wasser	pro 1 g Muskel	Muskelgew.	Wasser	pro 1 g Muskel
c^1	320 g	triceps	0,7368	0,2082	0,282	0,7299	0,2154	0,298
d^1	375 g	„	0,6905	0,2301	0,333	0,7209	0,2759	0,389
e^1	272 g	„	0,5905	0,2804	0,475	0,5218	0,2939	0,564
h^1	375 g	„	0,7012	0,2608	0,374	0,7219	0,2698	0,374
k^1	462 g	„	0,6950	0,2950	0,425	0,7015	0,3098	0,442
L^1	398 g	„	0,6891	0,2911	0,422	0,7012	0,3015	0,430
m^1	424 g	„	0,8402	0,3219	0,384	0,8340	0,3410	0,409
n^1	388 g	„	0,7214	0,2617	0,370	0,7109	0,2807	0,394
o^1	402 g	„	0,8012	0,2801	0,350	0,7912	0,2910	0,368
p^1	429 g	„	0,8215	0,2405	0,292	0,8415	0,2801	0,333
Q^1	359 g	„	0,7012	0,2405	0,343	0,6915	0,2601	0,376
V^1	460 g	„	0,7980	0,2701	0,338	0,8109	0,2811	0,346
		Summe:	4,288			4,717		
für 1 g Muskel Mittel:			0,357% ± 0,054			0,393% ± 0,057		

Tabelle 7.

Diphtherie-Tiere.

Tier Nr.	Gew.	Art des Muskels	1,0%ige Kochsalzlösung			0,62%ige Kochsalzlösung		
			Muskelgew.	Wasser	pro 1 g Muskel	Muskelgew.	Wasser	pro 1 g Muskel
g	280 g	gastrocn.	0,7982	0,1197	0,194	0,6297	0,1108	0,172
a^1	305 g	„	0,7405	0,1132	0,153	0,7472	0,1209	0,167
a^2	499 g	„	0,6294	0,1059	0,168	0,7570	0,1205	0,163
a^3	620 g	„	0,9451	0,1298	0,137	0,9782	0,1398	0,143
a^4	598 g	„	0,7345	0,1298	0,177	0,7946	0,1310	0,165
f^1	635 g	„	0,9905	0,1158	0,117	0,9504	0,1251	0,132
g^1	580 g	„	0,7810	0,1210	0,155	0,7011	0,1205	0,172
i^1	435 g	„	0,7902	0,1132	0,143	0,8012	0,1215	0,152
j^1	516 g	„	0,8240	0,1052	0,128	0,8059	0,1198	0,149
R^1	565 g	„	0,8401	0,1159	0,138	0,8801	0,1201	0,137
S^1	490 g	„	0,7901	0,1195	0,151	0,8196	0,1210	0,148
T^1	495 g	„	0,8501	0,1301	0,159	0,4192	0,1290	0,157
U^1	546 g	„	0,8160	0,1198	0,147	0,8019	0,1206	0,150
W^1	487 g	„	0,8102	0,1195	0,148	0,8606	0,1299	0,159
Y^1	579 g	„	0,7801	0,1172	0,150	0,8210	0,1290	0,157
Z^1	395 g	„	0,7501	0,1201	0,160	0,7810	0,1301	0,167
Z^2	624 g	„	0,9102	0,1201	0,132	0,9210	0,1298	0,148
		Summe:	2,415			2,707		
für 1 g Muskel		Mittel:	0,150% ± 0,018			0,154% ± 0,013		

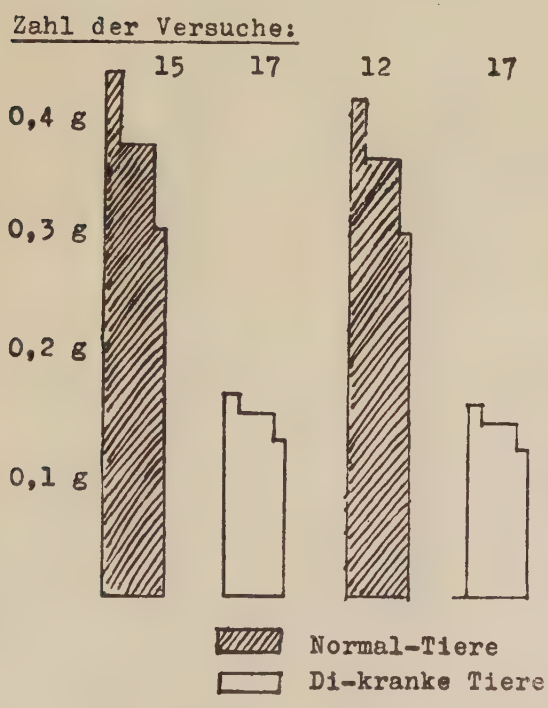
Tabelle 8.

Diphtherie-Tiere.

Tier Nr.	Gew.	Art des Muskels	1,0%ige Kochsalzlösung			0,62%ige Kochsalzlösung		
			Muskelgew.	Wasser	pro 1 g Muskel	Muskelgew.	Wasser	pro 1 g Muskel
g	280 g	triceps	0,6139	0,1205	0,196	0,5337	0,1349	0,251
a^1	305 g	„	0,7652	0,1015	0,135	0,5764	0,1210	0,210
a^2	499 g	„	0,8513	0,1159	0,136	0,8374	0,1198	0,144
a^3	620 g	„	0,8905	0,1297	0,146	0,8520	0,1254	0,147
a^4	598 g	„	0,7015	0,1305	0,136	0,3134	0,1398	0,196
f^1	635 g	„	0,9815	0,1205	0,128	0,8915	0,1213	0,133
g^1	580 g	„	0,7891	0,1150	0,166	0,8012	0,1201	0,151
i^1	433 g	„	0,7501	0,1201	0,150	0,7210	0,1290	0,179
j^1	516 g	„	0,7249	0,1198	0,166	0,8501	0,1201	0,141
R^1	565 g	„	0,8124	0,1014	0,125	0,8540	0,1109	0,130
S^1	490 g	„	0,8910	0,1098	0,123	0,8016	0,1145	0,143
T^1	495 g	„	0,4801	0,1005	0,119	0,8501	0,1301	0,147
U^1	546 g	„	0,8164	0,1190	0,146	0,8519	0,1291	0,152
W^1	487 g	„	0,8519	0,1098	0,129	0,8487	0,1105	0,131
Y^1	579 g	„	0,8061	0,1159	0,144	0,8512	0,1210	0,142
Z^1	395 g	„	0,6982	0,1025	0,147	0,6812	0,1109	0,163
Z^2	624 g	„	0,9812	0,1204	0,123	0,8919	0,1305	0,176
		Summe:	2,415			2,707		
für 1 g Muskel Mittel:			0,142% ± 0,020			0,159% ± 0,031		

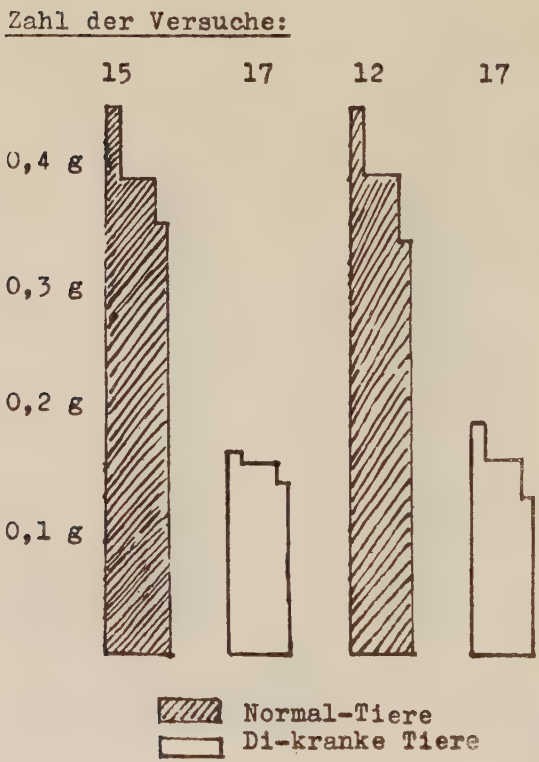
Figur 1.

A. Quellung in 1,0prozentiger Lösung.
(Bezogen auf 1 g Muskel-Frischgewicht.)



Figur 2.

B. Quellung in 0,62prozentiger Lösung.
(Bezogen auf 1 g Muskel-Frischgewicht.)



Wir vergleichen zuerst die Werte der Quellung in 1prozentiger Kochsalzlösung. Alle Muskeln zeigen durchweg Quellung, jedoch finden wir sehr große Unterschiede zwischen den Normaltieren und den Diphtherie-Tieren. Um die Ergebnisse übersichtlich zu gestalten, habe ich die Mittelwerte von Tabelle 5 bis 8 in derselben Reihenfolge in Figur 1 und 2 nochmals dargestellt. Man sieht deutlich, daß die Muskeln der diphtheriekranken Tiere nicht einmal $^1/_2$ so viel an Wasser aufgenommen haben wie die der gesunden Tiere, gleichgültig, ob es sich um den Gastrocnemius oder um den Triceps handelt, und gleichgültig, ob die Quellung in der konzentrischen oder verdünnten Lösung stattgefunden hat. Natürlich finden wir ziemlich starke individuelle Schwankungen. Z. B. differieren die Werte beim Gastrocnemius der Normaltiere zwischen 0,26% und 0,55% Gewichtszunahme in 1prozentiger Lösung. Beim Gastrocnemius der Diphtherie-Tiere schwanken sie zwischen 0,12% und 0,19%. Man sieht aus diesen Angaben aber auch zugleich, daß die individuelle Streuung viel kleiner ist als die Unterschiede zwischen gesunden und kranken Tieren. Die Streuung, nach der Methode der Fehlerquadrate berechnet, ist in den Tabellen 5 bis 8 zahlenmäßig angegeben und in Figur 1 durch Überhöhung bzw. Verkürzung der Säulen dargestellt. Auch hieraus sieht man wieder, daß diese Streuungen die Sicherheit des Resultates nicht beeinflussen.

Diskussion der Ergebnisse.

Es soll nun versucht werden, die Ergebnisse der einzelnen Versuchsanordnungen miteinander zu vergleichen und ein Gesamtbild der Störung des Wasserhaushalts während der diphtherischen Erkrankung zu geben.

Beim Wasserstoß wurde die Verringerung der Urinausscheidung einwandfrei nachgewiesen. Jedoch ist in der vorgenommenen Versuchsanordnung die Frage nicht sicher zu klären, ob lediglich eine Verzögerung der Ausscheidung vorliegt, d. h. ob bei längerer Ausdehnung des Versuches die Gesamtmenge des Urins auch nach der Vergiftung ebenso groß gewesen wäre wie vor der Vergiftung. Die mehrfach beobachtete Tatsache, daß die Urinportionen zwischen der 2. und 6. Stunde nach der Vergiftung größer waren als innerhalb der ersten 2 Stunden, läßt vermuten, daß die Ausscheidung bei längerem Abwarten vielleicht doch noch quantitativ erfolgt wäre. Hierüber müßten weitere Untersuchungen Aufschluß geben. Außerdem ist nach dem Ausfall des Wasserstoßes nicht klar, ob die Verringerung der Harnmenge auf eine Schädigung der Niere oder auf die Vorflutniere zu beziehen ist, und in letzterem Fall müßte noch nachgewiesen werden, ob lediglich eine Verschlechterung der Resorption der injizierten Lösung die Ursache ist, d. h. ob die Lösung am Ort der Injektion liegen geblieben ist, oder ob eine Ödembereitschaft vorliegt, so daß die Flüssigkeit in den Körperzellen festgehalten wird. Die Feststellung, ob Extension vermindert oder nur verzögert ist, dürfte auch für diese Frage aufschlußreich sein. — Daß die Niere

an diesem Vorgang nicht gänzlich unbeteiligt ist, scheint daraus hervorzugehen, daß die Fähigkeit der Chlorkonzentration ebenfalls nachgelassen hat.

Ein Teil der Fragen, die beim Wasserstoß aufgetreten sind, kann der zweite Abschnitt meiner Arbeit beantworten. Es wurde versucht, die Schnelligkeit der Resorption parenteral gegebener Flüssigkeiten zu bestimmen, und es konnte im Tierversuch wie am Krankenbett gezeigt werden, daß die Resorption nach Vergiftung deutlich verzögert ist. Das würde, auf die Ergebnisse des Wasserstoßes angewendet, bedeuten, daß die verzögerte Urinausscheidung während des akuten Stadiums sicher zum Teil durch verzögerte Resorption zu erklären ist. Aber auch über die Frage der Quellung kann dieser Versuch eine befriedigende Antwort geben: Es erscheint hiernach unwahrscheinlich, daß eine erhöhte Quellungsbereitschaft unter der Wirkung des Di-Giftes auftritt.

Im letzten Versuch endlich konnten diese beiden Schlüsse: verringerte Resorption und verringerte Quellungsbereitschaft, endgültig bewiesen werden. Es wurde in einer großen Zahl von Versuchen immer wieder bestätigt, daß die Muskulatur Di-vergifteter Meerschweinchen nur einen kleinen Bruchteil der Quellungsfähigkeit des Normaltieres hat.

An diese Untersuchungen knüpft sich sofort die Frage, wie kann diese verringerte Wasseraufnahme erklärt und kann sie irgendwie beeinflußt werden. Über die erste Frage können naturgemäß nur Vermutungen angestellt werden; es müßte zuerst einmal entschieden werden, ob die Permeabilität der Plasmahaut oder die Quellbarkeit des Plasmas selbst gelitten hat. Das erstere würde mehr auf eine Wirkung der Grenzschichten und damit mehr auf Lipoid-Wirkungen deuten. Das letztere dürfte mehr an den Mineralbestand der Zelle geknüpft sein. Wegen des großen Ausmaßes der Verminderung scheint mir die Ursache mehr im Mineral-Stoffwechsel zu liegen. Gleichgültig, zu welchem Schluß man kommen wird, das Ergebnis ist für die Erklärung der Folgen der Diphtherietoxin-Vergiftung von großer Wichtigkeit: Wir wissen, daß nicht nur der Wasserhaushalt allgemein eine große Rolle für das Funktionieren und Gedeihen der Zellen spielt, sondern daß Quellungs- und Entquellungsvorgänge gerade bei der Muskelaktion stark im Vordergrund stehen.

Über die zweite Frage, nämlich die Beeinflußbarkeit der Quellung, erscheinen zwei Hinweise wertvoll. Die Tatsache, daß bei der Diphtherie eine Hypochloraemie besteht, und mein Ergebnis, daß der diphtheriekranke Organismus nach Gabe von Ringerlösung Chlor zu retinieren sucht, läßt vermuten, daß hier einer der Angelpunkte für die Ursache der verringerten Quellung vorliegt. Noch wichtiger erscheint die Tatsache, daß Nebennierenrindenextrakt einen Einfluß auf den Chlorhaushalt und zugleich auch auf die Diphtherie hat, und es wird die nächste Aufgabe sein, die Quellung und den Wasserhaushalt Di-vergifteter Tiere unter der Wirkung von Nebennierenrindenhormon zu studieren.

ZUSAMMENFASSUNG.

Das Problem des Wasserhaushaltes bei der Diphtherie-Erkrankung des Menschen und bei experimenteller Diphtherie der Meerschweinchen wurde mit verschiedener Untersuchungsmethodik untersucht.

1. Es wurde bei Di-kranken Meerschweinchen mit Ringer- bzw. Glukoselösung ein Wasserstoß gesetzt, ähnlich wie bei der Nierenfunktionsprüfung des Menschen; dabei fand sich innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Flüssigkeitszufuhr bei Di-kranken Tieren eine deutliche Verringerung der Wasserausscheidung. Die Chlorausscheidung in dieser Zeit ist ebenfalls verringert, und zwar nicht nur in absoluter Menge, sondern auch bezogen auf die Konzentration der Chlorionen im Urin.

2. Zur Klärung, ob diese Störung im Wasserhaushalt an die Niere oder an die Vorflutniere gebunden ist, wurde die Resorptionszeit von intrakutan gesetzten Hautquaddeln (ebenfalls Glukose- und Ringerlösung) vor und nach der Vergiftung bestimmt. Das Resultat ist eine zwar geringe, aber regelmäßig nachweisbare Verzögerung der Resorption.

3. Es wurde schließlich zur Erhärtung dieser Ergebnisse noch das Wasser-Bindungsvermögen (Quellungsvermögen) exzidierter Muskeln Di-kranker Meerschweinchen mit dem bei gesunden Tieren verglichen, und dabei wurde festgestellt, daß die Muskeln nach der Vergiftung der Tiere kaum halb soviel Wasser aufnahmen wie vorher. Die Unterschiede sind viel größer als die individuellen Schwankungen. Das Resultat kann also als gesichert gelten.

Damit ist gezeigt, daß das Diphtherie-Toxin selber direkt oder auf dem Umweg über ein zentrales Organ (Nebennierenrinde?) eine schwere Störung im Wasserhaushalt des Organismus hervorruft, die zu einer verringerten Wasseraufnahmefähigkeit der Zellen des Organismus führt. Ob nebenbei noch eine Störung in der exkretorischen Funktion der Niere besteht, ist nach diesen Untersuchungen nicht sicher zu sagen.

Am Schluß meiner Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Degkwitz für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und Herrn Professor Dr. Bamberger für die Überlassung des Themas sowie für seine freundliche Beratung und sein großes Entgegenkommen bei meiner Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

LITERATURVERZEICHNIS.

Bamberger und Never: Über das Krankheitsgeschehen bei toxischer Diphtherie. Ztschr. f. Kd.-Hlkd., 1936.

Bamberger und Wendt: Über Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vitamin C. Kli. Wo. Schr., 1935, Nr. 24, S. 846.

Bernhardt: Über Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vitamin C. Kli. Wo. Schr., 1936, Nr. 28.

Kiß: Ztschr. f. Kd. Hlkd., Bd. 57.

Lücke: Grundriß der pathologischen Physiologie. Göttingen 1934.

Malzahn, E.: Über den Glykogengehalt von Leber, Herz und Skelettmuskel bei diphtherisch vergifteten Meerschweinchen. Dissertation, Hamburg 1936.

Meyer, E., und Lenhartz: Mikroskopische Chemie am Krankenbett. Julius Springer, Berlin 1920.

Oelkers: Erscheint demnächst i. d. Kli. Wo.

Thaddea: Infekt und Nebennierenrinde. Kli. Wo., 1935, S. 1275.
— Probleme der Infekttherapie. Die medizinische Welt, Nr. 8, 1937.
— Die Nebennieren-Rinde. Berl. Kli. Wo., 1936.

LEBENSLAUF.

Als Sohn des S. D. Li wurde ich, Min-sen Li, am 14. Mai 1906 in An-kao, Provinz Hopei (Nordchina), geboren.

Von 1916 bis 1920 besuchte ich die Volksschule, von 1920 bis 1926 die zum Lehrerseminar gehörige Mittelschule in Paoting-fu, Provinz Hopei, und erhielt dort das Reifezeugnis.

Sodann studierte ich von 1928 bis 1931 Medizin an der Tung-Chi Universität (der früheren deutschen Medizin- und Ingenieur-Hochschule) in Shanghai, wo ich im Jahre 1928 die ärztliche Vorprüfung, 1931 das Staatsexamen bestand.

Vom Sommer 1931 bis 1936 arbeitete ich an der Kinderabteilung des Universitäts-Krankenhauses Paulun-Hospital, in den letzten 3 Jahren als erster Assistenzarzt. Im August 1936 kam ich als Stipendiat der Alexander-Humboldt-Stiftung, Berlin, nach Deutschland und ging im Oktober 1936 nach Hamburg, um meine Kenntnisse in der Kinderheilkunde an dem Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf zu vertiefen.